

Akute auf chronische Lebererkrankung

T. Poralla

St. Joseph Krankenhaus Berlin

20. 1. 2017

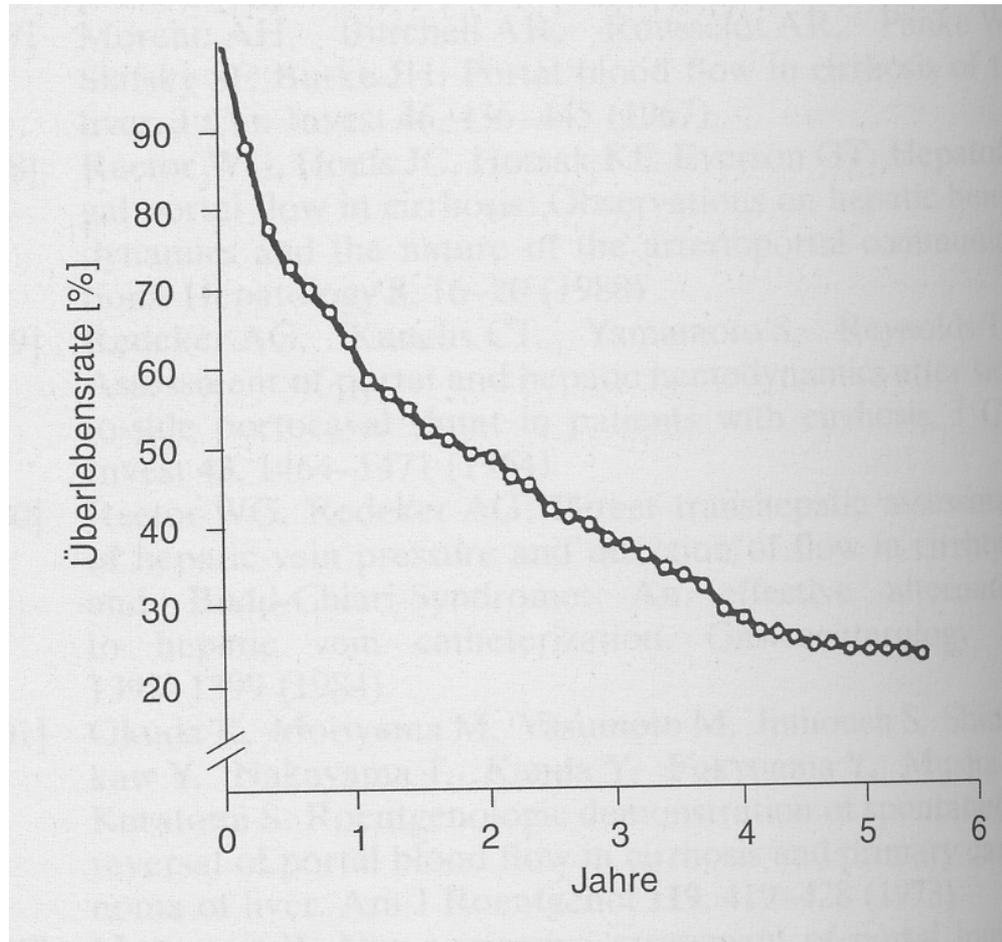
Leberzirrhose

Todesursachen

- Leberversagen 27 %
- Gastrointestinale Blutung 21 %
- Hepatozelluläres Karzinom 16 %
- Infektionen 8 %
- Andere 10 %
- Unbekannt 19 %

Gines P et al. Hepatology 7:122-8, 1987

Überlebensrate bei dekompensierter Zirrhose



Akute auf chronische Lebererkrankung

Acute-on-Chronic Liver Failure (ACLF): A Distinct Clinical Condition

Jalan R et al. Semin Liver Dis 36:107-8, 2016

Akute auf chronische Lebererkrankung

Akute Verschlechterung bei vorbestehender chronischer Lebererkrankung, die

- stationäre Behandlung erfordert,
- hepatische und extrahepatische Organ-
dysfunktion aufweist,
- eine systemische Entzündungsreaktion
zeigt,
- mit hoher 28-Tage Mortalität einhergeht

Akute auf chronische Lebererkrankung

Akute Verschlechterung bei vorbestehender chronischer Lebererkrankung, die

- bei 30% der stationär behandelten Patienten mit Leberzirrhose auftritt ,
- jüngere Patienten betrifft ,
- bei etwa 40% der Patienten die erste hepatische Dekompensation darstellt

Akute auf chronische Lebererkrankung

Akute Verschlechterung bei vorbestehender chronischer Lebererkrankung, die

- intensivmedizinischer Behandlung ggf. inkl. Organersatztherapie bedarf ,
- nicht spezifisch behandelt werden kann,
- über keinen eigenen ICD-Code verfügt ,
- inzwischen in mehr als 400 Publikationen beschrieben ist

Akute auf chronische Lebererkrankung

Definitionsgemäß können folgende Organversagen auftreten:

- Leber (Bilirubin ab 12 mg/dl)
- Niere (Kreatinin ab 2mg/dl)
- Gerinnung (INR > 2,5)
- Gehirn (hepat. Enzephalopathie Grad 3 oder 4)
- Atmung ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 200$)
- Kreislauf (Vasopressoren-Therapie nötig)

Akute auf chronische Lebererkrankung

ACLF-Stadien:

- Stadium 1:
Versagen der Nieren oder eines anderen Organs mit renaler (Kreatinin $<2\text{mg/dl}$) oder cerebraler (HE-Grad max. 2) Dysfunktion
- Stadium 2:
Versagen von 2 Organen
- Stadium 3:
Versagen von 3 - 6 Organen

ACLF: Prognose

Organversagen	Häufigkeit (Tx-freie Patienten)	28d-Mortalität
kein	68,3%	4,4%
nur Niere	6,7%	18,6%
2 Organe	7,5%	32,0%
3 Organe	1,9%	68,0%
4 – 6 Organe	1,4%	88,9%

Moreau R et al. (CANONIC-Study) GE 144:1426-37, 2013 (n=1287)

ACLF: versagende Organe

Organ	Häufigkeit
Leber	15,4%
Niere	12,6%
Gerinnungssystem	7,8%
Gehirn	7,4%
Kreislauf	4,8%
Atmung	2,4%

Moreau R et al. (CANONIC-Study) GE 144:1426-37, 2013 (n=1287)

ACLF: Auslösende Faktoren

Lebereigene Auslöser	Häufigkeit
Hepatitis B- Flare	8 – 36%
Hepatitis A oder E Superinfektion	1 – 6%
Alkoholexzess	ca. 25%
Hepatotoxische Medikamente	1 – 3%
Autoimmunhepatitis-Flare	1 – 2%

ACLF: Auslösende Faktoren

Extrahepatische Auslöser	Häufigkeit
Bakterielle Infektion	30 – 57% 40% in CANONIC-Study
Gastrointestinale Blutung	10 – 13%
Operationen	< 10%
TIPS-Anlage	< 10%
Großvolumige Paracentese ohne Albuminersatz	< 10%

ACLF: Pathogenese I

- Systemische Entzündungsreaktion
- Exogene und endogene Trigger möglich
- Wichtige exogene Trigger sind Pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), die über innate pattern-recognition receptors (PRRs) das Immunsystem aktivieren, und Virulenzfaktoren

ACLF: Pathogenese II

- Wichtige endogene Trigger sind Danger-associated molecular patterns (DAMPs), die über differente innate pattern-recognition receptors (PRRs) das Immunsystem aktivieren
- Eine excessive systemische Entzündungsreaktion kann Kollateralschäden induzieren

ACLF: Behandlung

- Bei (Verdacht auf) Infektion rasche Gabe von Breitspektrum-Antibiotika
- Bei hepatorenalem Syndrom (ggf. nach Ausschluss einer akuten Tubulusnekrose) Terlipressin und Albumin
- Volumensubstitution nach Bedarf
- Dialyse und/oder mechanische Ventilation nach individueller Entscheidung unter Berücksichtigung der Gesamtsituation

Alkoholische Steatohepatitis

Therapieempfehlungen I

- Feststellung der Schwere der Erkrankung:
MELD < 20 bzw. GAHS < 9 = leicht,
MELD ≥ 20 bzw. GAHS ≥ 9 = schwer
- Bei leichter ASH:
Management möglicher Komplikationen
Management des Alkoholentzuges
ausreichende (enterale) Ernährung

Alkoholische Steatohepatitis (ASH)

Therapie

- Ernährung (bevorzugt enteral):
 - Kalorien: 35kcal/kg
 - Eiweiß: 1,5g/kg
 - Substitution fett- und wasserlöslicher Vitamine, darunter
 - Thiamin (Vitamin B1) 3x50mg tgl. (i.v.)

Alkoholische Steatohepatitis

Therapieempfehlungen II

Bei schwerer ASH zusätzlich

- Suche nach Kontraindikationen für eine Prednisolontherapie (entgleister Diabetes, aktive Infektion oder gastrointest. Blutung)
- bei deren Vorliegen Pentoxiphyllin (1200mg/d)
- anderenfalls Prednisolon (40mg/d) (und N-Acetylcystein)

Prednisolon bei Alkoholischer Steatohepatitis

- 28-Tage Mortalität 14 % vs. 17% (p=0,06, n.s.)
- schwere Infekte 13 % vs. 7%
(p=0,002, jedoch ohne Einfluss auf die Mortalität)
- 90- und 365-Tage Mortalität identisch
- Pentoxifyllin 1200mg/d allein und in Kombination mit Prednisolon ohne Effekt

Thursz MR et al. (STOPAH-Study) NEJM 372:1619-28, 2015,
(n= 1053, Prednisolon 40mg/d vs. Pentoxifyllin 1200mg/d vs. Placebo
MELD 21, GAHS 8,4, bei allen „nutritional support“)

Prednisolon plus N-Acetylcystein bei Alkoholischer Steatohepatitis

- 1 Monatsmortalität 8 vs. 24 % (p=0,006)
- 3 Monatsmortalität 22 vs. 34 % (n.s.)
- 6 Monatsmortalität 27 vs. 38 % (n.s.)
- Mortalität infolge
Nierenversagens 9 vs. 22 % (p=0,02)
- Infekte 19 vs. 42 % (p=0,001)

Nguyen-Khac E et al. NEJM 365:1781-9, 2011,
(n= 174, Prednisolon 40mg/d +/- NAC 300mg/kg d1, 100mg/kg d2-5)

Prednisolon, Pentoxiphyllin und NAC bei Alkoholischer Steatohepatitis

28-Tage Mortalität:

- Prednisolon RR 0,54
- Prednisolon und Pentoxiphyllin RR 0,53
- Prednisolon und NAC RR 0,15
- Pentoxiphyllin RR 0,70

90 bis 365-Tage Mortalität identisch

Singh S et al. Gastroenterology 149:958-70, 2015,
(Bayesian network meta-analysis,
22 Studien mit insgesamt 2621 Patienten)

Alkoholische Steatohepatitis

Therapieempfehlungen III

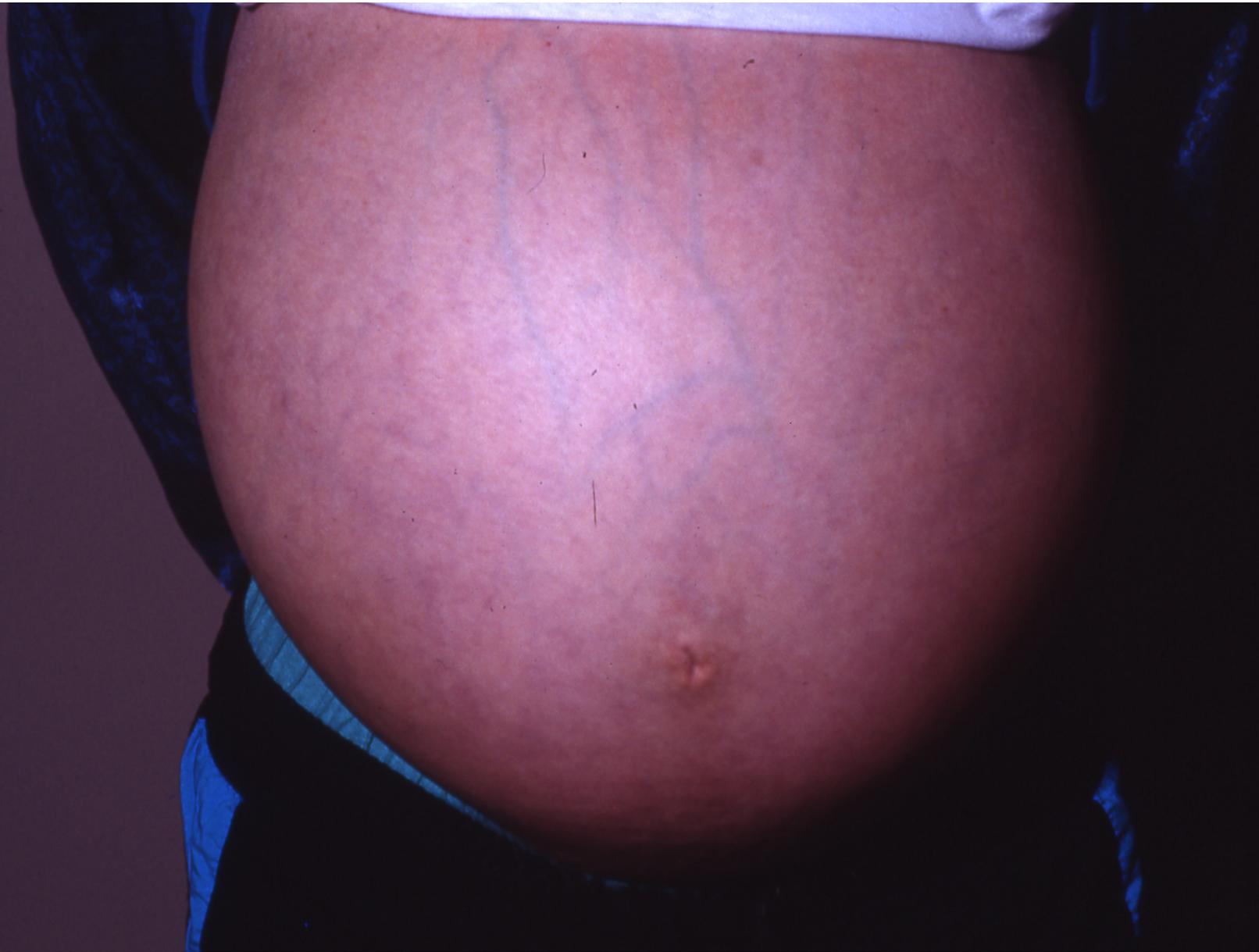
Bei schwerer ASH unter Prednisolon:

- bei Bilirubinabfall innerhalb einer Woche Fortsetzung der Therapie über 4 Wochen
- anderenfalls Absetzen des Prednisolons und evtl. Lebertransplantation bei ausgezeichneter psychosozialer Situation

Singal A et al. Clin Gastroenterol Hepatol 12:555-64, 2014

ACLF: Prädisponierende Faktoren

- Genetische Faktoren
- Schwere der Lebererkrankung
- Vorliegen einer portalen Hypertension
- Chronische Infektionen
- „Lifestyle“, insbesondere Alkoholabusus und Adipositas
- Medikamenteneffekte (Protonenpumpen-inhibitoren können SBP begünstigen, NSAR Nierenversagen)



Spontan bakterielle Peritonitis

Charakteristika

- Inzidenz bei Ascites ca. 10 % / Jahr, bei stationär Behandelten 7-23 %
- Letalität pro Episode 29 %,
- 1 Jahresüberlebensrate 38-70 %
- Häufig oligosymptomatisch !
- Diagnostisch > 250 Neutrophile / μl
- Unverzögliche Antibiotikatherapie nötig !

Dass es nicht komme erst zum Knackse,
erfand der Arzt die Prophylaxe.

Doch lieber beugt der Mensch, der Tor,
sich vor der Krankheit, als ihr vor.

Eugen Roth

ACLF: Prophylaxe

- Allenfalls moderater Alkoholkonsum
- Antivirale Therapie bei chronischer Hepatitis B und C
- Vermeidung von NASH-Risikofaktoren
- Aktive Impfung gegen Hepatitis B (und A)
- Unverzüglich Antibiotika bei Varizenblutung
- Familien-Screening bei Hämochromatose
- Restriktive Medikation (z.B. NSAR, PPI)



Es sprach jemand zu den Steinen:

„Werdet menschlich!“

Da sprachen die Steine:

„Dafür sind wir nicht hart genug.“

anonym

Glasgow alcoholic hepatitis score

Punkte	1	2	3
Alter	< 50 Jahre	> 50 Jahre	
Leukozyten	< 15 / μ l	> 15 / μ l	
Harnstoff	< 5 μ M / l	> 5 μ M / l	
INR	< 1,5	1,5 – 2,0	> 2,0
Bilirubin	< 125 μ M / l	125 - 250	> 250 μ M / l

Glukokortikoide bei ASH und Glasgow-score

- Unter 9 Punkten kein Einfluss von Glukokortikoiden auf das Überleben
- ab 9 Punkten
Anstieg des 28 Tage-Überlebens durch Glukortikoide von 52 % auf 78 %
und des 84-Tage Überlebens von 38 % auf 59 %

Forrest EH et al. Gut 56: 1743-6, 2007 (n=225, p=0,002/0,02)

Glukokortikoide bei Alkoholischer Steatohepatitis

- Bei schwerem Verlauf
Überleben nach 28 Tagen verbessert
(80 vs. 60%, $p=0,0005$)
- positiver Effekt nur bei Besserung
des Bilirubins innerhalb von 7 Tagen

Mathurin P et al. Gut 60: 255-60, 2011
(n=221 vs. 197, Metaanalyse individueller Daten)